

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE NANCY

pour obtenir le

GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Rose JACQUESY

Ingénieur E.N.S.C.S.

Attachée de Recherches au C.N.R.S.

1966

Première thèse

STEREOCHIMIE D'ADDITIONS IONIQUES EN SERIE CHOLESTENIQUE

N° d'ordre : 66-235



N° 292. — Stéréochimie (*).

XVI. — Bromation de la cyano-5 β cholestanone-3,

par Rose JACQUESY (**) et Jacques LEVISALLES.

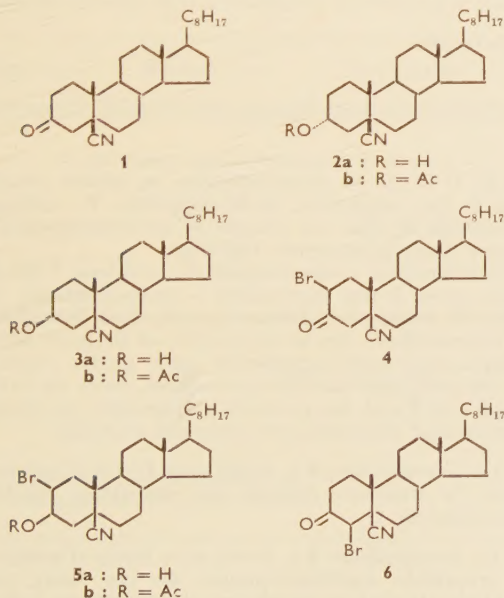
(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, Nancy.)

(Manuscrit reçu le 26.12.66.)

Dans des conditions équilibrantes, la bromation de la cyano-5 β cholestanone-3, **1**, fournit un mélange de deux bromocétones, **4** et **6**, renfermant chacune un atome de brome équatorial. Dans des conditions cinétiques, l'acétate d'énol correspondant **12**, fournit 86 % d'un mélange de monobromocétones, renfermant 5 % de bromocétone **4** à brome équatorial, et 95 % de bromocétone **10** à brome axial. Les conséquences stéréochimiques de ce résultat sont discutées.

La formation de l'acétate d'énol **12** s'accompagne de celles de l'acétate d'énol **13** et du diacétate **14**. La direction d'énolisation de la cétone **1** n'est donc pas unique, ce qui est en accord avec les résultats observés dans d'autres séries.

Dans le mémoire précédent (1), a été examinée la bromation d'un céto-3 (5 β) stéroïde renfermant une double liaison en 9:11; l'énolisation de la cétone se fait exclusivement vers C-2, ce qui est contraire à la direction d'énolisation généralement admise pour les céto-3 (5 β) stéroïdes. Le présent mémoire apporte un nouvel exemple d'une telle énolisation vers C-2.



Réduction de la cyano-5 β cholestanone-3 **1**.

La cyano-5 β cholestanone-3 **1**, préparée selon NAGATA, HIRAI, ITAZAKI et TAKEDA (2), fournit, par réduction en milieu tamponné, un mélange de deux alcools. Au moins polaire et moins abondant (25 %) du mélange est attribuée la structure **2a**; au plus polaire et plus abondant (75 %) est attribuée la structure **3a**. Ces structures découlent de la stéréosélectivité usuelle de ce genre de réduction (3) (*), et des propriétés spectroscopiques des alcools **2a** et **3a** et de leurs acétates **2b** et **3b** (notamment des spectres de RMN : tableau I).

(*) Il convient de souligner que l'encombrement introduit sur la face β par le groupe cyano inverse les proportions d'alcool équatorial **2a** (52 %) et d'alcool axial **3a** (75 %) par rapport à la réduction de la (5 β) cholestanone-3, par les hydrures : la réduction de la (5 β) cholestanone-3 par LiAlH_4 fournit en effet 94 % d'alcool équatorial et 4 % d'alcool axial (4).

(*) Stéréochimie XV : Article précédent (1).

(**) Le travail présenté dans ce mémoire fait partie de la thèse de Doctorat ès Sciences Physiques de R. JACQUESY, Nancy, 1966, n° 66-235 [mémoire précédent : voir référence (7)].

TABLEAU I

Spectres de RMN des alcools, bromhydrines et acétates.

Structure	Formule	Proton en C-3	Proton en C-2 ou en C-4
3 α OH	2a	m non résolu à 4,0 ppm ($\Gamma = 25$ Hz)	
3 α OAc	2b	m non résolu à 5,0 ppm ($\Gamma = 30$ Hz)	
3 β OH	3a	m non résolu à 4,10 ppm ($\Gamma = 10$ Hz)	
3 β OAc	3b	m non résolu à 4,95 ppm ($\Gamma = 8$ Hz)	
2 α Br-3 α OH	9a	m non résolu à 3,95 ppm ($\Gamma = 25$ Hz)	m non résolu à 4,60 ppm ($\Gamma = 15$ Hz)
2 α Br-3 α OAc	9b	m non résolu et superposés à 4,90 ppm	m non résolu et superposés à 4,10 ppm
2 β Br-3 β OH	5a	m non résolu et superposés à 4,10 ppm	m non résolu à 4,30 ppm ($\Gamma = 25$ Hz)
2 β Br-3 β OAc	5b	m non résolu à 5,40 ppm ($\Gamma = 8$ Hz)	d à 4,45 ppm; J = 10 Hz
4 β Br-3 α OAc	8b	m non résolu à 5,0 ppm ($\Gamma = 30$ Hz)	d à 4,65 ppm; J = 4 Hz
4 β Br-3 β OH	7a	m non résolu à 4,10 ppm ($\Gamma = 8$ Hz)	d à 4,5 ppm; J = 4 Hz
4 β Br-3 β OAc	7b	m non résolu à 5,20 ppm ($\Gamma = 8$ Hz)	

Dans CDCl₃ ou CCl₄; référence tétraméthylsilane; d : doublet; m : multiplet; Γ : largeur à mi-hauteur.

TABLEAU II

Propriétés spectroscopiques des cétones et dérivés.

Structure	Formule	IR ν -CO en cm ⁻¹ (CCl ₄)	UV $\lambda_{\max}$ ($\epsilon_{\max}$) (dioxanne)	DC $\lambda_{\max}$ ($\Delta\epsilon_{\max}$) (dioxanne)	RMN (a) Proton en C-2 ou en C-4
3 one	1	1 725	280 m μ (21)	290 m μ (— 0,35)	
2 α Br-3 one	10	1 730	313 m μ (128)	318 m μ (— 3,17)	m non résolu à 4,30 ppm (e) ($\Gamma = 10$ Hz)
2 β Br-3 one	4	1 740	288 m μ (b) (55)	291 m μ (— 0,82)	d de d à 4,60 ppm : J ₁ = 13,5 Hz (f); J ₂ = 7 Hz s à 5,18 ppm
4 β Br-3 one	6	1 740 (c)	(d)	{ 315 m μ (+ 0,09) 276 m μ (— 0,45)	m non résolu à 5,30 ppm ($\Gamma = 10$ Hz) s élargi à 5,10 ppm
3 OAc- Δ^2	12	1 760			
3 OAc- Δ^3	13	1 760			
3,3-diOAc	14	{ 1 745 1 765			

(a) Dans CCl₄; référence tétraméthylsilane; s : singulet; d : doublet; m : multiplet; Γ : largeur à mi-hauteur.

(b) Dans le cyclohexane.

(c) Dans le benzène.

(d) L'absorption propre du squelette ne permet pas de déterminer le maximum.

(e) Proton 4 α : d.A d'un système AB à 3,60 ppm; J = 15 Hz.(f) Proton 4 α : d.A d'un système AB à 3,10 ppm; J = 15 Hz.Bromation de la cyano-5 β cholestanone-3 **1**.

La bromation acidocatalysée de la cétone **1** fournit dans des conditions équilibrantes, un mélange de deux bromocétone. La plus abondante peut être cristallisée directement du mélange réactionnel avec un rendement de 70 %. Ses propriétés spectroscopiques (tableau II) conduisent à lui attribuer la structure **4**, qui est en accord avec les réactions suivantes. Par réduction en milieu tamponné, la bromocétone **4** fournit une seule bromhydrine **5a**. Cette bromhydrine donne en milieu alcalin la cétone **1**, ce qui indique qu'il s'agit d'une bromhydrine *cis*. Par ailleurs ses propriétés spectroscopiques sont en accord avec la structure indiquée (tableau I). Par oxydation la bromhydrine **5a** redonne la bromocétone **4**.

Les eaux-mères de recristallisation de la bromocétone **4** contiennent un mélange approximativement équimoléculaire de la bromocétone **4** et de son isomère **6**. Pour les séparer par chromatographie, il est plus commode d'opérer sur le mélange de bromhydrines obtenues par réduction en milieu tamponné. A côté de la bromhydrine **5a** précédemment décrite, on isole la bromhydrine **7a**, dont la structure résulte de ses propriétés spectroscopiques

(tableau I) et de sa transformation en milieu alcalin en cétone **1**. Par oxydation, la bromhydrine **7a** redonne la bromocétone **6**, dont les propriétés spectroscopiques sont en accord avec la structure indiquée.

Si la bromation acidocatalysée de la cétone **1** est interrompue après 5 mn (bromation « quasi-cinétique »), on obtient un mélange de bromocétone, dont la séparation, par l'intermédiaire des bromhydrines et de leurs acétates, est particulièrement compliquée (voir partie expérimentale). On peut ainsi mettre en évidence, outre les bromhydrines **5a** et **7a** et des produits polybromés, qui n'ont pas été autrement examinés, les composés suivants :

a) La bromhydrine **8a**, isolée sous forme d'acétate **8b**, et dont la structure découle des propriétés spectroscopiques (tableau I).

b) La bromhydrine **9a**, isolée sous forme d'acétate **9b**. Les propriétés spectroscopiques de ces deux composés (tableau I) sont en accord avec les structures indiquées, ainsi que le traitement alcalin de **9a**, qui donne la cétone **1**. L'oxydation de la bromhydrine **9a** fournit la bromocétone **10**, dont les propriétés spectroscopiques sont en accord avec la structure indiquée (tableau II).

La complexité du mélange réactionnel et les difficultés rencontrées dans sa résolution (cf. partie expérimentale) rendaient souhaitable une analyse plus directe de ce mélange. La technique usuelle, qui consiste à employer le dichroïsme circulaire (DC), n'est ici d'aucun secours, puisque le mélange contient plus de deux composants possédant une absorption dichroïque.

Aussi, une autre technique d'évaluation des pourcentages de ces bromocétone dans le mélange brut a-t-elle été employée. Le tableau II montre que les diverses bromocétone présentent en RMN des signaux qui n'interfèrent pas pour les protons fixés sur les atomes de carbone portant le brome. En se basant sur l'aire comprise sous le signal du groupe méthyle C-18, qui correspond à 3 protons, qui est bien séparé du reste du spectre, et dont la position ne varie pas dans les diverses bromocétone, il est possible d'évaluer par intégration les pourcentages de ces composés. Grâce à la complaisance de MM. GAGNAIRE et NARDIN (Grenoble), il a été possible de faire cette évaluation par intégration répétée sur analyseurs multicanaux. Les résultats sont donnés dans le tableau III.

Ce tableau appelle deux remarques :

a) Dans la bromation « quasi-cinétique », on voit apparaître une proportion appréciable de bromocétone axiale **10**, qui n'apparaissait pas dans la bromation équilibrante. Il s'agit là d'un phénomène bien connu, conforme aux règles de COREY (5). Il n'est pas possible d'affirmer, dans ces conditions, que la proportion ainsi trouvée de bromocétone axiale **10** correspond réellement à la proportion d'attaque α en C-2, car des différences appréciables ont été mises en évidence lors de la bromation « quasi-cinétique » de la cétone **11** et de la bromation « cinétique » de l'acétate d'énol correspondant (6).

b) On peut noter par ailleurs qu'une fraction prépondérante de la cétone s'énolise vers C-2. Afin de préciser la direction d'énolisation, et d'éviter les épimérisations possibles, on a examiné les acétates d'énol correspondants **12** et **13**.

TABLEAU III

Pourcentages des différents constituants
dans les mélanges bruts de bromation, déterminés par RMN.

Structure	Formule	Pourcentage
1) Bromation quasi-cinétique de la cétone 1 .		
2 α Br	10	26 $\pm$ 3 %
2 β Br	4	61 $\pm$ 3 %
4 β Br	6	15 $\pm$ 3 %
2) Bromation rigoureusement cinétique de l'acétate d'énol 12 .		
2 α Br	10	80 $\pm$ 6 %(*); 92 $\pm$ 6 %(**)
2 β Br	4	5 %
3 OAc- Δ -2	12	6 $\pm$ 2 %

(*) Intégration sur le proton 2 β .

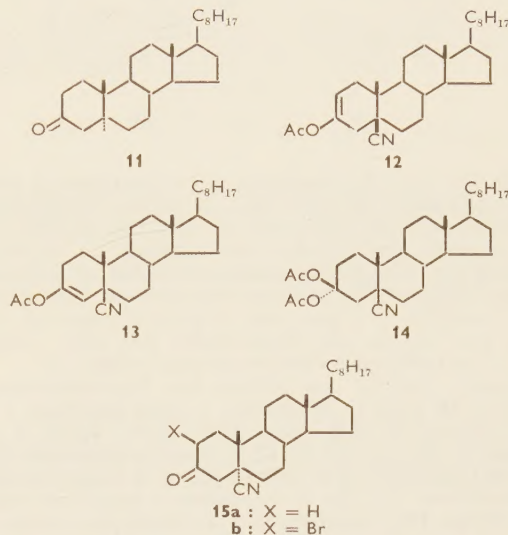
(**) Intégration sur le proton 4 α .

Bromation de l'acétate d'énol **12**.

La réaction de la cétone **1** avec l'anhydride acétique en présence d'acide *p*-cyclohexyl-benzène sulfonique fournit,

après 24 h de réaction, un mélange complexe. A côté de cétone **1** n'ayant pas réagi, on sépare par chromatographie trois produits.

Au moins polaire est attribuée la structure **13** : cet acétate d'énol présente en effet en RMN un singulet élargi à 5,1 ppm, correspondant au proton vinylique en C-4, couplé allyliquement avec les protons en C-2. Au produit de polarité intermédiaire est attribuée la structure **12**. Cet acétate d'énol présente en effet en RMN un multiplet à 5,3 ppm (largeur à mi-hauteur : 10 Hz), correspondant au proton vinylique en C-2, couplé avec les deux protons en C-1. Au produit le plus polaire est attribuée la structure **14**. Ce *gem*-diacétate présente en effet en IR deux bandes de vibration C=O à 1 745 et 1 765 cm⁻¹, et en RMN deux signaux (3 protons chacun) à 2,00 et 2,07 ppm, correspondant aux groupes méthyles des acétates.



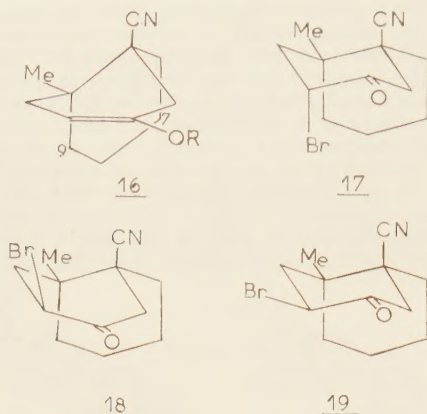
La bromation de l'acétate d'énol **12** en milieu tamponné (contrôle cinétique rigoureux) fournit un mélange brut, examiné en RMN au moyen d'une intégration sur analyseur multicanaux. Cette analyse est possible, car le proton vinylique de l'acétate d'énol **12** à 5,3 ppm n'interfère pas avec le proton en C-2 des bromocétone **4** et **10**. La RMN met ainsi en évidence (tableau III) 6 $\pm$ 2 % d'acétate d'énol qui n'a pas réagi. Comme tout le brome a réagi, cela signifie qu'il s'est formé un ou plusieurs produits dibromés en quantité équivalente (6 $\pm$ 2 %). L'ensemble des deux bromocétone représente donc 88 $\pm$ 4 % du mélange brut. L'intégration sur le signal du proton 2 β de **10** indique que le mélange renferme 80 % de **10**. L'intégration sur le proton 2 α de **4** indique que le mélange renferme moins de 5 % de **4**. Si l'on calcule la proportion de **10** sur l'intégration du doublet du proton 4 α et de **10**, on trouve 92 % de bromocétone **10**, mais cette valeur est sûrement trop forte, car on observe d'autres pics mineurs dans cette région qui sont probablement dus aux produits polybromés.

Il est donc raisonnable de prendre les pourcentages de 82 % pour la bromocétone **10** et de 4 % pour la bromocétone **4**.

Stereochimie de la bromation.

Si l'on ne tient pas compte des produits dibromés dont on ne connaît pas la nature et le précurseur, le mélange cinétique des bromocétone **4** et **10** renferme au moins 95 % de bromocétone **10** à brome axial [82 : (82 + 4)]. Ce résultat peut être examiné sur les formules **16-19** : l'acétate d'énol **16** peut être attaqué par le brome par un état de transition *quasi-chaise* en donnant **17** (identique

à **4**) ou par un état de transition *quasi-bateau*, en donnant **18**, qui subit un retournement *bateau* → *chaise* et fournit **19** (identique à **4**).



Dans les états de transition, les interactions à considérer sont celles qui sont dues au groupe cyano-5 β et au méthine C-9 (le méthylène C-7 est trop éloigné pour avoir un effet appréciable). Les résultats de ce travail montrent que l'état de transition *quasi-chaise* est nettement favorisé, malgré l'effet stérique certainement plus marqué pour le méthine C-9 que pour le groupe cyano-5 β . Cela vérifie une fois de plus l'importance des effets polaires dans la bromation des énols et de leurs éthers (7).

On peut constater par ailleurs que l'épimérisation de la cétone **10** dans la bromation « quasi-cinétique » est rapide, puisqu'il n'en reste que 29 % après 5 mn [25 : (60 + 25)] au lieu de 95 % dans la bromation cinétique de l'acétate d'énol. Cela corrobore la suggestion faite antérieurement (8), que la bromation « quasi-cinétique » de la cétone **15a**, épimère de **1**, ne rend pas compte de façon satisfaisante de la proportion initiale de bromocétone axiale **15b**, formée (on avait trouvé 61 % de **15b** après 2 mn).

La bromation de l'acétate d'énol **13** avait également été envisagée. Malheureusement cet acétate d'énol est très difficile à débarrasser de son isomère **12**, et sa bromation est très lente (voir partie expérimentale). L'essai a donc été abandonné.

Direction de l'énolisation de la cétone **1**.

Il a été indiqué précédemment que la réaction de formation des acétates d'énol **12** et **13**, conduisait à la formation simultanée de *gem*-diacétate **14**. Si, au lieu d'acide *p*-cyclohexyl-benzènesulfonique, on utilise l'acide dinitro-2,4 benzènesulfonique, qui est un acide plus fort, la réaction, suivie par chromatographie en couche mince, évolue beaucoup plus rapidement : après 1 mn le diacétate **14** est déjà clairement visible à côté de la cétone **1**. Après 5 mn, les quatre composés **1**, **14**, **12** et **13** sont visibles, et le sont encore après 20 mn. Après 2 h seuls restent les acétates d'énol **12** et **13**. Le diacétate **14** paraît donc être le précurseur des acétates d'énol **12** et **13**. Si l'on traite dans les mêmes conditions (acide dinitrobenzènesulfonique dans l'anhydride acétique) le *gem*-diacétate **14**, on voit immédiatement apparaître la cétone **1** (après 30 s). Après 5 mn, apparaît l'acétate d'énol **12** accompagné de **1** et de **14**. Après 15 mn, les quatre composés **1**, **14**, **12** et **13** sont présents, mais l'acétate d'énol isomère **13** n'est que faiblement visible. Après 35 mn le diacétate **14** et la cétone **1** ont presque disparu, et l'acétate d'énol reste prépondérant. Après 70 mn, **14** et **1** ont disparu, mais **12** reste prépondérant. Après 15 jours c'est l'acétate d'énol **13**, qui est prépondérant.

Ces expériences ne permettent pas d'établir si le *gem*-diacétate **14** est effectivement le précurseur des acétates d'énol **12** et **13**, les résultats précédents permettant en effet d'imaginer deux schémas réactionnels.

- 1) Cétone **1** $\rightleftharpoons$ *gem*-diacétate **14** → acétates d'énol **12** et **13**.
- 2) *gem*-diacétate **14** $\rightleftharpoons$ cétone **1** → acétates d'énol **13** et **14**.

L'apparition de cétone **1**, dès le début de la réaction du *gem*-diacétate **14** laisse supposer un équilibre entre **1** et **14**, mais ne permet en aucune façon d'affirmer que c'est

TABLEAU IV

Signaux des méthyles angulaires en RMN (à 60 MHz) (*).

Structure	Formule	Série 5 β -CN		Série 5 β -H		$\Delta \delta$ Me-19
		δ Me-19	δ Me-18	δ Me-19	δ Me-18	
3 one	1	75	41	60,5	41	+ 14,5
3 α OH	2a	68,5	39	54,5	39	+ 14
3 α OAc	2b	70	40			
3 β OH	3a	70	38,5	54,5	38	+ 15,5
3 β OAc	3b	71	39,5			
2 β Br, 3 one	4	75,5	41			
2 β Br, 3 β OH	5a	71,5	39,5			
2 β Br, 3 β OAc	5b	76	40,5			
4 β Br, 3 one	6	80	42	65	40,5	+ 15
4 β Br, 3 α OAc	8b	76	39,5	61	38,5	+ 15
4 β Br, 3 β OH	7a	75,5	39,5	60,5	38,5	+ 15
4 β Br, 3 β OAc	7b	72	39			
2 α Br, 3 one	10	72	41,5			
2 α Br, 3 α OAc	9b	69	40			
2 α Br, 3 α OH	9a	67,5	40			
3 acétoxy Δ 3	13	70	39,5	58	40	+ 12
3 acétoxy Δ 2	12	70,5	39	58	40	+ 12
3,3-diacétoxy	14	69	39			

(*) En solution dans CCl₄ ou dans CDCl₃; référence : tétraméthylsilane.

l'un plutôt que l'autre des deux composés, qui est le précurseur réel.

Par contre les résultats ici présentés permettent d'affirmer que l'acétate d'énol **13**, est le produit le plus stable, mais que l'acétate d'énol **12** se forme plus rapidement. Cela est en accord avec les résultats des bromations « quasi-cinétique » et équilibrante, lors desquelles les cétones bromées en C-2 étaient prépondérantes : l'énolisation étant en effet l'étape lente de la bromation des cétones, on peut admettre avec quelques raisons que les proportions relatives de bromocétones reflètent les proportions relatives d'énols, à condition toutefois que les bromocétones **4** et **10** d'une part, et **6** d'autre part ne soient pas en équilibre. Ce point n'a pas été vérifié, mais un tel équilibre est peu probable dans la bromation « quasi-cinétique », car ces équilibres avec transposition du brome sont généralement lents (9), et l'équilibre des deux acétates d'énol **12** et **13** est effectivement lent (*vide supra*).

Ces résultats recoupent les observations récentes faites par MAMLOK (10) et LISTON (11), qui ont montré que dans l'énolisation des (5 β) céto-3 stéroïdes se fait simultanément vers C-2 et vers C-4, ainsi que d'autres observations de notre laboratoire dans la série du méthyl-5 β 19-nor cholestane (1).

Remarque sur le signal du groupe méthyle C-19 en RMN.

Le tableau IV rassemble les valeurs des déplacements chimiques des groupes méthyles angulaires dans les dérivés du 5 β -cholestane. On peut voir que l'effet du groupe 5 β -cyano est à peine perceptible sur le groupe méthyle C-18, mais qu'il est important pour le groupe méthyle C-19. Les valeurs trouvées sont en bon accord avec celles qu'indiquent CROSS et HARRISON (12) et la constante de déplacement moyenne due au groupe 5 β -cyano, 14 Hz, est en accord avec celles qu'indiquent les auteurs, 13,6 à 14,9 Hz (à 60 MHz).

Ce travail a été rendu possible grâce à une allocation du CNRS à l'un d'entre nous (R. J.).

Les auteurs tiennent à remercier MM. GAGNAIRE et NARDIN (Grenoble) pour les spectres de RMN intégrés sur analyseurs multicanaux, MM. J. BARRIOL (Nancy) et G. OURISSON (Strasbourg), qui ont bien voulu mettre à leur disposition leurs moyens spectroscopiques (UV, IR, RMN, DC), ainsi que M^{lles} A. M. HENRY et M. MUNIER, qui ont effectué une partie des mesures spectrales.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

La présentation des résultats spectroscopiques et le protocole usuel d'isolement sont décrits en détail dans les références (6) et (13). Sauf mention contraire, les points de fusion sont pris sur platine chauffante au microscope. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Cyano-5 β cholestanone-3 **1**.

La préparation est faite selon NAGATA *et al.* (2). On sépare par chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther (85/15) élue la cholestène-4 one-3 (3 à 4 %), puis la cyano-5 β cholestanone-3 **1** (55 %).

Le mélange éther de pétrole-éther (65-35) élue la cyano-5 α cholestanone-3 **15** (40 %).

On recrystallise 2 fois du mélange éther-éthanol la cyano-5 β cholestanone-3 **1**.

F = 129; $[\alpha]_D = +30^\circ$ ($c = 0,4$).
[Litt. (2): F = 127-128°; $[\alpha]_D = +27,4^\circ$].

Dichroïsme circulaire:

Dans le dioxanne ($c = 0,096$): 0 (350); — 0,35 (290) max. ($\Gamma = 52$); — 0,1 (250) fin de courbe.

Cyano-5 β cholestanols-3 **2 a** et **3 a**.

A une solution de la cétone **1** (300 mg) dans l'éthanol (50 ml), on ajoute successivement une suspension d'acide borique (3 g) dans l'éthanol (100 ml), puis une suspension de borohydrure de sodium (300 mg) dans l'éthanol (30 ml).

Après 2 h d'agitation à température ordinaire, on extrait à l'éther de la manière habituelle. Le mélange brut obtenu est alors chromatographié sur gel de silice (30 g). Le mélange éther de pétrole-éther (65/35) élue l'hydroxy-3 α cyano-5 β cholestanone **2 a** (78 mg). Cet alcool huileux est caractérisé par son acétate: l'acétoxy-3 α cyano-5 β cholestanone **2 b** obtenu par acétylation pyridinique (48 h à température ordinaire) et recrystallisé du mélange éther-méthanol.

F = 95-96°; $[\alpha]_D = +22^\circ$ ($c = 0,3$).

Analyse C₃₀H₄₈O₂N: Calc. %: C 79,12 H 10,77
Tr. : 79,35 10,75.

— Le mélange éther de pétrole-éther (3/2) élue un second alcool (223 mg) recrystallisé difficilement dans le méthanol: l'hydroxy-3 β cyano-5 β cholestanone **3 a**.

F = 95-96°; $[\alpha]_D = +19^\circ$ ($c = 0,6$).

Analyse C₂₈H₄₇ON: Calc. %: C 81,35 H 11,38
Tr. : 81,24 11,53.

Acétate **3 b**: il est préparé par acétylation pyridinique (24 h à température ordinaire) et recrystallisé du mélange éther-méthanol. F = 153-154°; $[\alpha]_D = +3^\circ$ ($c = 0,5$).

Analyse C₃₀H₄₉O₂N: Calc. %: C 79,12 H 10,77
Tr. : 79,11 10,54.

Bromo-2 β cyano-5 β cholestanone-3 **4**.

A une solution de la cyano-5 β cholestanone-3 **1** (254 mg) dans l'acide acétique à 99 % (10 ml), on ajoute une solution de brome (113 mg) dans l'acide acétique (2 ml) additionné d'une goutte d'acide bromhydrique. La solution se décolore rapidement (5 mn). On laisse reposer une nuit.

Après isolement de la manière habituelle, on recrystallise du mélange éther-éthanol (Rdt = 70 %).

F = 185°; $[\alpha]_D = -6^\circ$ ($c = 0,4$).

Analyse C₂₈H₄₄ONBr: Calc. %: C 68,55 H 9,04
Tr. : 68,57 8,96.

Dichroïsme circulaire:

Dans le dioxanne ($c = 0,11$): 0 (340); — 0,82 (291) max. ($\Gamma = 48$); — 0,20 (256) fin de courbe.

Dans l'acide acétique ($c = 0,23$): 0 (340); — 0,87 (291) max. ($\Gamma = 48$); — 0,20 (256) fin de courbe.

Bromo-2 β hydroxy-3 β cyano-5 β cholestanone **5 a**.

A une solution de la bromocétone précédente **4** (125 mg) dans l'éthanol (15 ml), on ajoute successivement une suspension d'acide borique (1 g) dans l'éthanol (40 ml), puis une suspension de borohydrure de sodium (125 mg) dans l'éthanol (10 ml).

Après 2 h d'agitation à température ordinaire, on isole de la manière habituelle. On filtre le produit brut de la réaction sur gel de silice (5 g) et le mélange éther de pétrole-éther (8/2) élue la bromhydrine **5 a**.

Elle est recrystallisée dans le mélange éther-méthanol.

F = 158-161°; $[\alpha]_D = -27^\circ$ ($c = 0,5$).

Analyse C₂₈H₄₆ONBr: Calc. %: C 68,29 H 9,35
Tr. : 68,27 9,55.

Acétate **5 b**.

Il est préparé par acétylation pyridinique du précédent (48 h à température ordinaire) et recrystallisé dans le mélange éther-méthanol.

F = 143-144°; $[\alpha]_D = -44^\circ$ ($c = 0,6$).

Analyse C₃₀H₄₈O₂NBr: Calc. %: C 67,41 H 8,98
Tr. : 66,84 8,95.

On traite la bromhydrine précédente **5 a** (100 mg) par une solution préparée à partir d'alcool tertibutylique (35 ml) et de potassium (80 mg). Après 1 h 1/2 d'agitation sous azote et à température ordinaire, on neutralise par addition d'acide acétique (5 ml). On précipite à l'eau et on élimine ensuite l'alcool tertibutylique sous vide au bain-marie. On extrait enfin de la manière habituelle et on sépare par filtration sur gel de silice la cyano-5 β cholestanone-3 **1** identifiée par son point de fusion ($F = 129^\circ$), et son point de fusion de mélange ($F = 129^\circ$) (Rdt = 95 %).

Bromation quasi cinétique de la cyano-5 β cholestanone-3 **1**.

A une solution de cyano-5 β cholestanone-3 **1** (2,736 g) dans l'acide acétique (60 ml) et le benzène (5 ml), on ajoute une solution de brome (1,875 g) dans l'acide acétique (30 ml) additionné de 2 gouttes d'acide bromhydrique.

Après 5 mn la solution est décolorée et on verse sur un mélange eau-glace pilée. On extrait à l'éther de la manière habituelle en évitant tout chauffage. Après élimination de l'éther sous vide et à froid, on dissout le brut de bromation dans un mélange d'éthanol (30 ml) et de benzène (10 ml). A cette solution on ajoute successivement une solution d'acide borique (20 g) dans l'éthanol (400 ml), puis une suspension de borohydrure de sodium (2,5 g) dans l'éthanol (250 ml). On laisse réagir 4 h à température ordinaire, puis on extrait à l'éther de la manière habituelle. On chromatographie enfin le mélange brut de réduction sur gel de silice (300 g).

a) — Le mélange éther de pétrole-éther (85/15) élue

180 mg d'un mélange qui, acétylé par acétylation pyridinique à température ordinaire (48 h), fournit trois acétates. Ces trois acétates sont séparés par chromatographie sur couche mince. On obtient dans l'ordre des polarités croissantes :

A (28 mg);
B (38 mg);
C (50 mg).

Les spectres de RMN des composés A et C indiquent qu'il s'agit de produits polybromés, dont la structure n'a pas été déterminée. L'acétate B (Rdt = 1,5 %), huileux, est vraisemblablement, d'après ses caractéristiques spectrales et en particulier son spectre de RMN (voir tableau III) : l'acétoxy-3 α bromo-4 β cyano-5 β cholestane **8 b**.

b) — Le mélange éther de pétrole-éther (8/2) élue

1,8 g (Rdt = 60 %) d'un mélange homogène en chromatographie sur couche mince, qui est également acétylé comme précédemment par acétylation pyridinique à température ordinaire (48 h). Après isolement de la manière habituelle, on sépare ce mélange par chromatographie sur gel de silice (200 g) :

— Le mélange éther de pétrole-éther (7/1) élue : le bromo-2 α acétoxy-3 α cyano-5 β cholestane **9 b** (800 mg), que l'on recristallise du mélange éther-méthanol :

$F = 122-124^\circ$; $[\alpha]_D = -6,6^\circ$ ($c = 0,3$).

Analyse $C_{30}H_{48}O_2NBr$: Calc. % : C 67,41 H 8,98
Tr. : 67,39 9,09.

— On élue ensuite 630 mg d'un mélange non homogène en chromatographie sur couche mince.

— Le mélange éther de pétrole-éther (85/15) élue l'acétoxy-3 β bromo-4 β cyano-5 β cholestane **7 b** (220 mg) qui est recristallisé du mélange éther-méthanol :

$F = 182-184^\circ$; $[\alpha]_D = +20^\circ$ ($c = 0,65$).

Analyse $C_{30}H_{48}O_2NBr$: Calc. % : C 67,41 H 8,98
Tr. : 67,65 9,19.

c) On élue ensuite 200 mg d'une fraction de mélange.

d) Le mélange éther de pétrole-éther (75/25) élue enfin le bromo-2 β hydroxy-3 β cyano-5 β cholestane **5 a** (900 mg; 28 %) identifié par son spectre IR, son point de fusion ($F = 157^\circ$), son point de fusion de mélange ($F = 159^\circ$) et son acétate ($F = 143^\circ$).

Bromo-2 α hydroxy-3 α cyano-5 β cholestane **9 a**.

A une solution de l'acétate **9 b** (800 mg) dans l'éther anhydre (320 ml), on ajoute une suspension d'aluminohydrure de lithium (350 mg) dans l'éther anhydre (130 ml). La solution est agitée durant 15 mn à 0° ; on verse ensuite sur un mélange glace pilée-chlorure d'ammonium puis on extrait à l'éther de la manière habituelle.

650 mg du produit brut d'hydrolyse sont alors chromatographiés sur gel de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole-éther (8/2) élue la cyano-5 β cholestanone-3 **1** (180 mg), identifiée par comparaison avec un échantillon authentique.

Le mélange éther de pétrole-éther (75/25) élue ensuite la bromo-2 α hydroxy-3 α cyano-5 β cholestane **9 a** (450 mg).

On élue enfin un mélange des 2 alcools dérivés de la cyano-5 β cholestanone-3 **2 a** et **3 a** (19 mg).

La bromhydrine **9 a** n'a pu être cristallisée
 $[\alpha]_D = +32^\circ$ ($c = 0,2$).

Analyse $C_{28}H_{46}ONBr$: Calc. % : C 68,29 H 9,35
Tr. : 68,85 9,85.

Acétylation :

Afin de vérifier la pureté de cette bromhydrine, on a procédé à une acétylation pyridinique (48 h) à la température ordinaire, on obtient l'acétate de départ avec un rendement de 95 %.

On traite une solution de la bromhydrine **9 a** (100 mg) dans l'alcool tertibutylique (30 ml) par du tertibutylate de potassium (300 mg). Après 1 h 1/2 d'agitation, sous azote et à la température ordinaire, on neutralise par addition d'acide acétique (1 ml), puis on évapore le mélange réactionnel sous vide, au bain-marie. On extrait enfin à l'éther de la manière habituelle. On recristallise la cyano-5 β cholestanone-3 **1** caractérisée par son point de fusion $F = 122^\circ C$ et son point de fusion de mélange, $F = 126^\circ$.

Bromo-2 α cyano-5 β cholestanone-3 **10**.

A une solution de bromhydrine **9 a** (230 mg) dans l'acide acétique (15 ml), on ajoute une solution de CrO_3 (115 mg) additionné d'une goutte d'eau et dissous dans l'acide acétique (5 ml). Après 85 mn à température ordinaire, on extrait à l'éther de la manière habituelle.

On recristallise du mélange éther-méthanol la bromo-2 α cyano-5 β cholestanone-3 **10**.

$F = 104-105^\circ$; $[\alpha]_D = -51^\circ$ ($c = 0,12$).

Analyse $C_{28}H_{44}ONBr$: Calc. % : C 68,55 H 9,04
Tr. : 68,70 9,18.

Dichroïsme circulaire :

Dans le dioxanne : ($c = 0,1$) : 0 (360); — 3,17 (318) max. ($\Gamma = 46$); 0 (260) fin de courbe.

Dans l'acide acétique : ($c = 0,03$) : 0 (360); — 3,56 (312) max. ($\Gamma = 42$); 0 (260) fin de courbe :

Équilibre : 24 h après addition d'une goutte d'acide bromhydrique, la courbe de DC est stable :

0 (340); — 0,89 (292) max. ($\Gamma = 52$); 0 (260) fin de courbe.

Hydroxy-3 β bromo-4 β cyano-5 β cholestane **7 a**.

A une solution de l'acétate **7 b** (109 mg) dans l'éther anhydre (100 ml), on ajoute une suspension d'aluminohydrure de lithium (50 mg) dans l'éther anhydre (50 ml). On agite durant 10 mn à 0° , puis on verse dans un mélange glace pilée-chlorure d'ammonium. On extrait ensuite à l'éther de la manière habituelle. On recristallise du mélange benzène-méthanol l'hydroxy-3 β bromo-5 β cyano-5 β cholestane **7 a** (80 mg).

$F = 196^\circ$; $[\alpha]_D = +22^\circ$ ($c = 0,43$).

Analyse $C_{28}H_{46}ONBr$: Calc. % : C 68,29 H 9,35
Tr. : 68,21 9,52.

On traite une solution de la bromhydrine **7 a** (50 mg) dans l'alcool tertibutylique (15 ml) par du tertibutylate de potassium (130 mg). Après 2 h d'agitation sous azote et à la température ordinaire, on neutralise par l'acide acétique (1 ml), puis on distille le liquide réactionnel. On extrait le résidu solide à l'éther de la manière habituelle. On recristallise la cyano-5 β cholestanone-3 **1** (Rdt = 60 %) identifiée par son spectre IR et son point de fusion de mélange ($F = 126^\circ C$).

Bromo-4 β cyano-5 β cholestanone-3 **6**.

A une solution de bromhydrine **7 a** (47 mg) dans l'acide acétique (4 ml) on ajoute une solution d'anhydride chromique (25 mg) dans l'acide acétique (3 ml). Après 1 h à température ordinaire, l'oxydation est terminée et on extrait à l'éther de la manière habituelle.

Par recristallisation dans le mélange benzène-méthanol, on obtient la bromo-4 β cyano-5 β cholestanone-3 **6** (300 mg).

F = 215-220°; $[\alpha]_D = +9^\circ$ ($c = 0,4$).

Analyse $C_{28}H_{44}ONBr$: Calc. %: C 68,55 H 9,04
Tr. : 68,38 8,87.

Dichroïsme circulaire:

Dans le dioxanne ($c = 0,17$): 0 (340); + 0,09 (315) max. ($\Gamma = 14$); 0 (306); - 0,45 (276) max. ($\Gamma = 34$); - 0,10 (250) fin de courbe.

Équilibrage en présence d'acide bromhydrique.

Afin de vérifier si le traitement en milieu acide de cette bromo-cétone conduisait à une isomérisation du brome de la position 4 à la position 2, on a suivi l'évolution à travers le temps d'une solution acidifiée de bromo-4 β cyano-5 β cholestanone-3 en RMN. Après 4 j on n'a constaté aucun changement en RMN.

Acétates d'énol de la cyano-5 β cholestanone-3 **12** et **13**.

1) A une solution de cétone **1** (1 g) dans l'acétate d'isopropényle (3,5 ml) on ajoute une goutte d'acide sulfurique concentré. Après 105 mn de chauffage à reflux sur bain-marie, la réaction n'est pas complète. On extrait à l'éther de la manière habituelle, puis on sépare par chromatographie sur gel de silice (100 g).

Le mélange éther de pétrole-éther (85/15) élue un produit cristallisé (400 mg) F = 124°, dont le spectre de RMN montre qu'il s'agit d'un mélange des deux acétates d'énol **12** et **13**. Par chromatographie sur couche mince, révélée à l'acide sulfurique concentré, on peut en éluant deux fois de suite par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15), distinguer deux taches, de Rf presque identiques.

Le mélange éther de pétrole-éther (75/25) élue ensuite la cétone **1** qui n'a pas réagi.

2) A une suspension de cétone **1** (500 mg) dans l'anhydride acétique (20 ml), on ajoute de l'acide *p*-cyclohexylbenzène-sulfonique (250 mg). Après 24 h d'agitation à la température ordinaire, on extrait à l'éther de la manière habituelle et on chromatographie sur gel de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole (85/15) élue successivement:

— l'acétoxy-3 cyano-5 β cholestène-3 (75 mg) **13**.
F = 124-126°; $[\alpha]_D = +92^\circ$ ($c = 0,4$).

Analyse $C_{30}H_{47}O_2N$: Calc. %: C 79,42 H 10,44
Tr. : 79,15 10,30.

— une fraction de mélange (150 mg);
— l'acétoxy-3 cyano-5 β cholestène-2 **12** (100 mg), qui est recristallisé du mélange éther-méthanol:
F = 125°; $[\alpha]_D = +39^\circ$ ($c = 0,38$).

Analyse $C_{30}H_{47}O_2N$: Calc. %: C 79,42 H 10,44
Tr. : 79,42 10,65.

Le mélange éther de pétrole-éther (8/2) élue:

— le diacétoxy-3,3 cyano-5 β cholestane **14** (100 mg), qui est recristallisé du mélange éther-méthanol:
F = 103-104°; $[\alpha]_D = +20^\circ$ ($c = 0,39$).

Analyse $C_{32}H_{51}O_4N$: Calc. %: C 74,87 H 9,93
Tr. : 75,15 9,89.

Le mélange éther de pétrole-éther (75/25) élue enfin:

— la cétone **1** (75 mg) identifiée par comparaison avec un échantillon authentique.

3) A une suspension de la cétone **1** (100 mg) dans l'anhydride acétique (4 ml) on ajoute de l'acide dinitro-2,4 benzène-sulfonique. On suit le déroulement de la réaction par chromatographie sur

couche mince développée deux fois dans le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (92,5/7,5), puis révélée à l'acide sulfurique (voir partie théorique).

Traitement acide du diacétoxy-3,3 cyano-5 β cholestane **14**.

A une solution du *gem*-diacétate **14** (48 mg) dans l'anhydride acétique (2 ml), on ajoute de l'acide dinitro-2,4 benzène sulfonique (18 mg). On suit le déroulement de la réaction par chromatographie sur couche mince (voir partie théorique).

Essai d'équilibrage de l'acétoxy-3 cyano-5 β cholestène-3 **13**.

A une solution de l'acétate d'énol **13** (16 mg) dans l'anhydride acétique (1 ml) on ajoute de l'acide dinitro-2,4 benzène sulfonique (9 mg).

Après 6 j à température ordinaire, il n'y a aucune évolution du système (contrôle par chromatoplaques).

Bromation de l'acétoxy-3 cyano-5 β cholestène-3 **13**.

A une solution de l'acétate d'énol **13** (130 mg) dans l'acide acétique (5 ml) tamponné par l'acétate de sodium anhydre (55 mg), on ajoute une solution de brome (44,5 mg) dans l'acide acétique (4,5 ml). Après 48 h de repos à température ordinaire, la solution est complètement décolorée.

On extrait à l'éther de la manière habituelle et on élimine l'éther à froid et *sous vide*. On obtient une huile dont le spectre IR montre qu'elle contient encore de l'acétate d'énol de départ **13** (30 à 40 %; contrôle spectroscopique IR).

Bromation de l'acétoxy-3 cyano-5 β cholestène-2 **12**.

A une solution de l'acétate d'énol (82,5 mg) dans l'acide acétique (3 ml) tamponné par l'acétate de sodium anhydre (40 mg), on ajoute une solution de brome (32,5 mg) dans l'acide acétique (2 ml). Après 10 h la solution est décolorée. On extrait alors à l'éther de la manière habituelle, et on élimine l'éther *sous vide* et à froid.

La constitution du mélange réactionnel est étudiée en RMN (voir partie théorique).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) A. DEMARCHE, C. GAST, J. C. JACQUES, J. LEVISALLES et L. SCHAEFFER, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1636.
- (2) W. NAGATA, S. HIRAI, H. ITAZAKI et K. TAKEDA, *J. org. Chem.*, 1961, **26**, 2413.
- (3) W. G. DAUBEN, E. J. BLANZ, J. JIU et R. A. MICHELI, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **78**, 3752.
- (4) C. W. SHOPPEE et G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.*, 1950, p. 687.
- (5) E. J. COREY, *Experientia*, 1953, **9**, 329; *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 175.
- (6) J. C. JACQUES et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1866.
- (7) R. JACQUES et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1884.
- (8) J. C. JACQUES, R. JACQUES et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1545.
- (9) E. W. WARNHOFF, *J. org. Chem.*, 1963, **28**, 887.
- (10) L. MAMLOK, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 3466.
- (11) A. J. LISTON, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 2105.
- (12) A. D. CROSS et I. T. HARRISON, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 3223.
- (13) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société chimique de France*
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 2^e trimestre 1967.
MASSON et C^{ie} éditeurs, Paris.

N° 293. — Stéréochimie (*).

XVII. — Addition de l'acide fluorhydrique anhydre sur les dérivés du cholestérol.
Remarques sur la réduction des cétones par les hydrures mixtes,

par Jean-Claude JACQUESY, Rose JACQUESY (**) et Jacques LEVISALLES.

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 1, rue Grandville, Nancy.)

(Manuscrit reçu le 26.12.66.)

L'addition de HF anhydre sur le cholestérol **1 a**, l'acétate de cholestéryle **1 b**, l'épicholestérol **8 a** et l'acétate d'épicholestéryle **8 b**, fournit les dérivés 5 α -fluorés de façon prépondérante. A côté de ces dérivés, se forment en plus petites quantités les dérivés 5 β -fluorés et des produits dérivant vraisemblablement d'un réarrangement du squelette. L'addition conduisant aux dérivés 5 α -fluorés est essentiellement une addition *cis*, tandis que l'addition conduisant aux dérivés 5 β -fluorés n'est pas stéréospécifique.

La réduction par les hydrures mixtes de cholestanones-3 possédant en 5 α ou 5 β un substituant électro négatif est examinée de façon critique. Les résultats de ces réductions indiquent que les états de transition, conduisant aux alcools épimères en C-3, ressemblent vraisemblablement plus aux substrats qu'aux produits.

Dans un mémoire antérieur (2), il a été montré que l'addition de HF anhydre sur l'acétate de cholestéryle **1 b** donne l'acétate de fluoro-5 α -cholestanyle-3 β **2 b**, comme l'avaient supposé BARNES et DJERASSI (3). Le présent mémoire étend l'étude de cette addition à quelques dérivés du cholestérol **1 a**, et apporte des données supplémentaires sur la stéréochimie de cette réaction. Deux aspects doivent être envisagés :

1) La détermination de la configuration du fluor dans les produits;

2) La détermination de la configuration de l'atome d'hydrogène introduit au cours de la réaction.

Ces deux aspects seront examinés successivement.

Configuration du fluor.

A — 40°, la réaction de l'acide fluorhydrique anhydre, dissous dans le chlorure de méthylène, avec le cholestérol **1 a** donne un mélange très complexe de produits. On en sépare par chromatographie :

1) Un mélange de produits non hydroxylés (10 % environ);

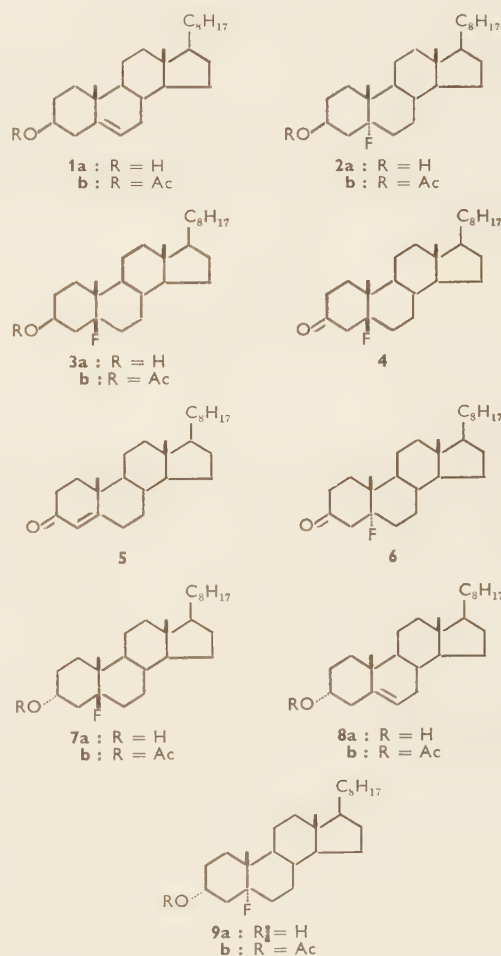
2) L'alcool **3 a** (12 % environ);

3) Un mélange d'au moins quatre alcools différents (30 % environ);

4) Le cholestérol **1 a** qui n'a pas réagi (5 % environ);

5) L'alcool **2 a**, déjà préparé antérieurement (2, 3) (40 % environ).

La structure de l'alcool **3 a** résulte des données suivantes. Par oxydation ménagée, l'alcool **3 a** donne la fluorocétone **4**. Sous l'action de l'acétate de sodium dans le méthanol, cette fluorocétone **4** perd aisément une molécule d'acide fluorhydrique, en fournissant la cholestène-4-one-3, **5**, ce qui fixe la position du fluor en C-5. Comme la fluoro-5 α -cholestanone-3 **6** est connue par ailleurs (2, 3) et qu'elle est différente de la fluoro-cétone **4**, la configuration du fluor dans la fluorocétone **4** est nécessairement 5 β .



Cette attribution de configuration est confirmée par des considérations analogues à celles qui avaient été avancées pour la configuration en C-5 de l'alcool **2 a** (2). L'alcool **3 a** présente en IR une bande de vibration de valence O-H, correspondant à un hydroxyle lié par pont hydrogène (3 601 cm⁻¹), tandis que son épimère en C-3,

(*) Stéréochimie XVI : voir réf. (1).

(**) Le travail présenté dans ce mémoire fait partie de la thèse de Doctorat ès sciences Physiques de R. JACQUESY, Nancy, 1966, n° 66-235 [mémoire précédent : voir réf. (1)].

7 a, obtenu avec **3 a** par réduction de la cétone **4** présente en IR une vibration de valence OH correspondant à un hydroxyle libre ($3\,636\text{ cm}^{-1}$). A titre de comparaison, les (5 β) cholestanols-3 β et 3 α présentent respectivement en IR des bandes de vibration de valence O-H à $3\,634$ et $3\,636\text{ cm}^{-1}$ [voir réf. (2)]. La présence dans **3 a**, et l'absence dans **7 a**, du pont hydrogène sont mises en évidence dans la figure 1.

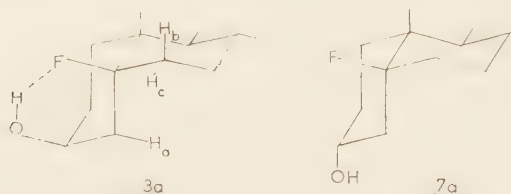


Fig. 1.

Cette figure montre également que le fluor 5 β ne peut être couplé en RMN qu'avec un seul proton antipériplanaire vicinal H_a. La RMN du fluor montre en effet un doublet ($J = 41,5\text{ Hz}$) de quadruplets ($J = 11,8\text{ Hz}$), et non un triplet, comme c'était le cas pour **2 a**.

Il est bon de signaler au passage que le dichroïsme circulaire (DC) est inutilisable pour déterminer la configuration en C-5 des cétones **4** et **6**. Le tableau I montre en effet que, conformément aux prédictions de la règle des octants (4), le fluor a un effet négativant sur le DC de la (5 α) cholestanone-3 et un effet positif sur le DC de la (5 β) cholestanone-3. Mais en l'absence d'autres preuves de configuration, il est *a priori* impossible de décider si l'effet du fluor est de 0,4 ou de 1,1 (en valeur absolue).

TABLEAU I

Dichroïsme circulaire des cétones **4** et **6**
et de leurs analogues non fluorés (dans le dioxanne).

Configuration du substituant en C-5	Série fluorée		Série non fluorée
	λ_{max} en $m\mu$ ($\Delta\epsilon_{\text{max}}$)	Formules	λ_{max} en $m\mu$ ($\Delta\epsilon_{\text{max}}$)
β	0	4	293 (— 0,40)
α	292 (+ 0,74) (Réf. 2)	6	294 (+ 1,16) (Réf. 5)

Par ailleurs, comme l'indiquaient BARNES et DJERASSI (3), l'effet du fluor est conforme à la règle des octants, dans sa forme initiale (4), alors que les substituants plus volumineux ont un effet anormal (5). Cela est en accord avec le faible rayon de VAN DER WAALS du fluor ($1,35\text{ Å}$) (6) et la faible longueur de la liaison C-F ($1,38\text{ Å}$) (7), et paraît compatible avec de récents calculs théoriques sur la règle des octants (8).

Les structures des autres produits, qui résultent évidemment de réactions autres que l'addition pure et simple, feront l'objet d'un mémoire ultérieur. La mise en évidence d'un si grand nombre de produits dans le cas du cholestérol **1 a** diffère de façon surprenante de la même réaction dans le cas de l'acétate de cholestéryle **1 b**, où un seul produit avait été signalé (2, 3), l'acétate **2 b**. Cela tient aux difficultés plus grandes encore de séparation des produits. En effet, si l'on hydrolyse le mélange brut de réaction de l'acide fluorhydrique anhydre avec **1 b**, on met en évidence, outre **1 a** (25 %) et **2 a** (40 %), l'alcool **3 a** (1,5 %) et les autres alcools obtenus lors de la réaction

de **1 a** avec l'acide fluorhydrique anhydre. Les deux réactions suivent donc des cours parallèles.

Il en va de même avec l'épicholestérol **8 a** et avec son acétate **8 b**. A -60° , l'épicholestérol **8 a** fournit un mélange complexe. On en sépare par chromatographie :

- 1) le fluoro-5 α cholestanol-3 α **9 a** (78,5 %) (2);
- 2) l'épicholestérol **8 a**, qui n'a pas réagi;
- 3) le fluoro-5 β cholestanol-3 α **7 a** (2 %);

4) un mélange d'alcools (17 %), analogues à ceux qui étaient obtenus à partir du cholestérol **1 a**.

Dans les mêmes conditions, l'acétate d'épicholestéryle **8 b** fournit également un mélange complexe, qui est analysé de façon adéquate (voir partie expérimentale). On sépare ainsi :

- 1) l'acétate **8 b** (22 %);
- 2) l'acétate **7 b** (6 %);
- 3) l'acétate **9 b** (40 %);

4) un mélange d'acétates (32 %) correspondant aux alcools obtenus à partir de **8 a**.

Configuration de l'hydrogène.

Dans le cas des produits 5 α -fluorés, la configuration de l'hydrogène introduit a été déterminée de la façon suivante: l'action de l'alumino-deutériure de lithium sur la cétone **10**, fournit le diol **11 a**, qui est mono-acétylé en **11 b**. La déshydratation de l'acétoxy-alcool **11 b** par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine donne l'acétate de deutério-6 cholestéryle **12 b**, dont le spectre de RMN montre l'absence de proton vinylique.

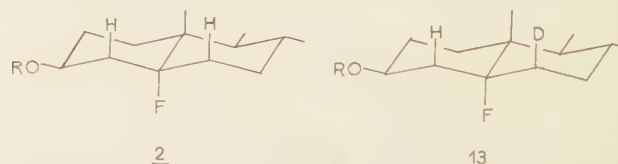


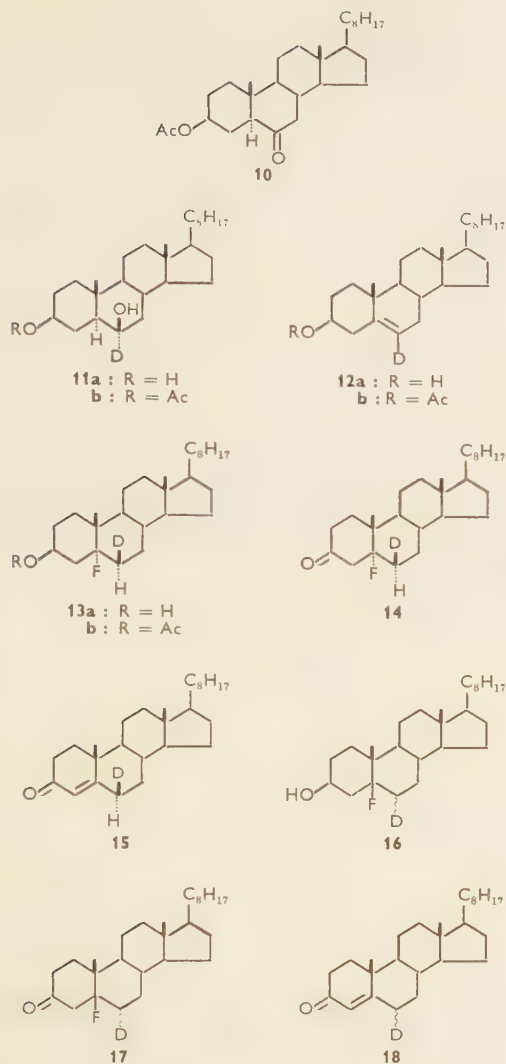
Fig. 2.

L'addition de l'acide fluorhydrique anhydre sur l'acétate **12 b** conduit à l'acétate **13 b**, dont le spectre de RMN du fluor montre un doublet ($J = 41,9\text{ Hz}$), au lieu du triplet présenté par l'acétate non deutérié **2 b** (1). Comme le montre la figure 2, ceci indique clairement que l'atome de deutérium est 6 β , car, s'il était 6 α , on devrait voir un triplet 1-2-1 ($J = 46\text{ Hz}$), comme pour l'acétate non deutérié **2 b** [les couplages entre fluor et proton faisant un angle dièdre de 60° sont trop faibles (9) pour être décelables sur le spectre de RMN]. Lorsque le fluor introduit possède la configuration 5 α , l'addition de l'acide fluorhydrique est donc une addition *cis* (*).

Il en va de même lorsque l'addition est effectuée sur le deutério-6 cholestérol lui-même **12 a**, que l'on obtient par hydrolyse de l'acétate **12 b**. Le fluoro-alcool obtenu **13 a** présente en RMN du fluor un doublet ($J = 46\text{ Hz}$) analogue au doublet de l'acétate correspondant **13 b**.

La figure 1 montre par ailleurs que ce type de preuve stéréochimique est inutilisable pour les composés renfermant un fluor 5 β . En effet l'angle dièdre entre le fluor et les protons H_b et H_c est le même (60°), et comme

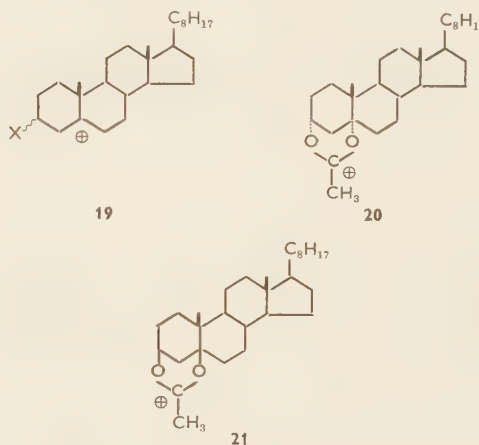
(*) La possibilité d'un échange deutérium-protium, précédant l'addition, a été exclue par examen de l'acétate **12 b** récupéré, qui ne présente aucun signal pour un proton vinylique en RMN.



On sait que le couplage allylique entre le proton en C-4 et un proton en C-6 dépend de la configuration de ce proton en C-6 : si le proton est 6β le couplage est appréciable (1,6 à 2,3 Hz) (11, 12); si le proton est 6α le couplage est à peu près nul. En comparant le signal du proton vinylique (en C-4) des cétones **5**, **15** et **18**, on devrait obtenir une indication sur la configuration du proton en C-6 dans la cétone **18** et par récurrence dans l'alcool **16**. Le tableau II montre que cette indication est vague : la largeur à mi-hauteur du signal du proton en C-4 de **18** (qui est une indication de la constante de couplage) est intermédiaire entre celles des signaux correspondants dans **5** et **15**. Dans le cas où le fluor possède la configuration 5β , l'addition de l'acide fluorhydrique ne paraît donc pas être stéréospécifique.

Discussion des résultats.

Stereochimie de l'addition de HF



Le tableau III montre que l'addition de l'acide fluorhydrique se fait de façon prépondérante par la face α , et il a été indiqué précédemment que, dans ce cas, l'addition est *cis*. Ce résultat est compatible avec deux mécanismes :

1) une addition synchrone de l'acide fluorhydrique sur la double liaison 5 (6);

2) une addition en deux étapes, avec l'ion carbonium **19** comme intermédiaire, qui fixerait de préférence l'anion fluor par la face α , plus dégagée.

La présence de faibles quantités de produits renfermant un atome de fluor 5β est en accord avec le deuxième mécanisme, dans la mesure où l'addition, conduisant aux produits 5β -fluorés est effectivement non stéréospécifique (*). Les conditions de la réaction sont d'ailleurs telles que l'acide fluorhydrique est certainement polymère, et parler d'une addition synchrone d'une molécule de HF n'a probablement guère de sens. Par ailleurs une telle addition synchrone est contraire aux prévisions théoriques (43).

On peut par ailleurs noter l'effet directionnel appréciable des groupements fixés en C-3 : les hydroxyles favorisent l'attaque par la face qu'ils occupent, et ceci est en accord avec les résultats notés par HENBEST (13, 14) dans l'époxydation par exemple. Les acétoxyles défavorisent nette-

(*) Les spectres de RMN de **13a** et **13b** ne permettent pas en effet d'exclure totalement une faible fraction de protonation initiale par la face β .

TABLEAU II

Largeur à mi-hauteur du signal du proton H-4 dans la cholestène-4 one-3 et ses dérivés deutérés.

Structure	Formule	Largeur à mi-hauteur
6β -H	5	2,7 Hz
6β -D	15	1,4 Hz
6β -D	18	2,0 Hz

TABLEAU III

Pourcentage de dérivés-5 α et de dérivés-5 β dans les dérivés fluorés du cholestérol et de ses dérivés.

Produit de départ		Dérivé 5 α -fluoré		Dérivé 5 β -fluoré	
Structure	Formule	Pourcentage	Formule	Pourcentage	Formule
3 β -OH	1a	75	2a	25	3a
3 β -OAc	1b	96	2b	4	3b
3 α -OH	8a	97	9a	3	7a
3 α -OAc	8b	87	9b	13	7b

TABLEAU IV

Pourcentage d'alcool axial, dans la réduction par les hydrures mixtes de quelques cholestanones 3 en β substituées.

N°	Cétone	Alcool axial %	Réf.	Hydruure mixte	Valeur A du substituant (25) en kcal/mole	Rayon de VANDER WAALS du substituant (6) en Å	Moment dipolaire du CH ₃ -X correspondant (26) en Debye
1	5 α -H	10 4	(31) (32)	LiAlH ₄ —	0	1,2	0
2	5 α -F	44	(2)	LiBH ₄	0,17 à 0,24	1,35	1,81
3	5 α , 6 α diCl ..	56	(33)	LiBH ₄	0,33 à 0,48	1,8	1,83
4	5 α -CN	65	(34)	NaBH ₄	0,15 à 0,25	1,7	4,03
5	5 α -Me (*)	58 82	(24) (24)	LiAlH ₄ NaBH ₄	1,5 à 2,1	2,00	0
6	5 β -H	4	(32)	LiAlH ₄	0	1,2	0
7	5 β -F	47	ce travail	LiBH ₄	0,17 à 0,24	1,35	1,81
8	5 β -CN	74	(1)	NaBH ₄	0,15 à 0,25	1,7	4,03

(*) Les valeurs indiquées sont celles de la (5 α) cholestanone-2, que l'on peut considérer comme équivalente à la méthyl-5 α cholestanone-3, pour la présente comparaison.

ment moins l'attaque par la face opposée (par comparaison avec les hydroxyles).

Cela peut être interprété comme indiquant l'intervention d'ions acétixonium **20** et **21** du type de ceux qui ont été décrits par COPPEN, HARTSHORN et KIRK (15). Ce point est actuellement à l'étude, mais, en tout état de cause, il serait imprudent de proposer un mécanisme définitif pour cette réaction, tant que n'auront pas été également élucidées les structures des nombreux sous-produits observés (*).

Ces résultats sont à rapprocher des données antérieures de la littérature : le cyclohexène (17, 18), le diméthyl-1,2 cyclohexène (19) et le diméthyl-1,2 cyclopentène (20) additionnent HCl ou HBr de façon préférentiellement *trans*, tandis que l'indène (21), l'acénaphthylène (22) et les phényl-1 propènes *cis* et *trans* additionnent DBr de façon préférentiellement *cis*. Il convient cependant de noter que ces oléfines sont symétriques (17-20), ou conjuguées (21-23), et qu'il s'agit d'hydracides différents de HF

(au moins par leur degré d'association). Il est donc clair que, pour disposer de données comparables, deux études devraient être entreprises :

1) l'étude de l'addition de HF sur les oléfines précédentes;

2) l'étude de l'addition de HCl ou HBr sur des oléfines dissymétriques non conjuguées.

Ces études seront prochainement entreprises.

Remarques sur la réduction des cétones par les hydrures.

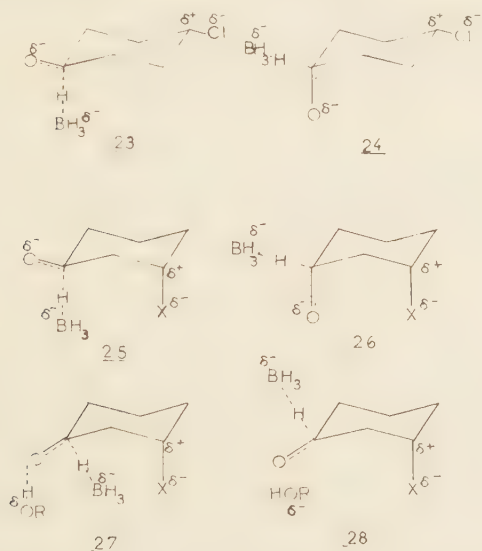
Le tableau IV rassemble quelques exemples de réduction, par les borohydrures ou aluminohydrures de sodium ou de lithium, de cétones substituées par des substituants électronégatifs axiaux en β . On peut voir que les substituants augmentant toujours la proportion d'alcool axial *cis* dans le mélange d'alcools épimères, par rapport à la proportion d'alcool axial, lorsque le substituant est un hydrogène. Ce phénomène est bien connu pour un groupe méthyle (24) (n° 5 du tableau IV), et a été attribué au volume du groupe

(*) Il convient de noter que l'action de l'acide fluorhydrique anhydre sur le cholestène-5 **22** fournit 1 % seulement d'un produit fluoré (dont la structure est à l'étude) à côté d'hydrocarbures nombreux (16). La présence des groupes oxygénés en C-3 facilite donc grandement la réaction d'addition par rapport aux autres réactions possibles.

méthyle, qui gêne l'attaque du carbonyle par l'hydrure complexe, sur la face de la molécule qu'il occupe.

Les substituants, qui figurent dans le tableau IV possèdent tous des valeurs A beaucoup plus faibles que celles du groupe méthyle (*), et devraient donc conduire à des proportions d'alcool axial plus proches de celles que l'on obtient à partir des cétones sans substituants (nos 1 et 6 du tableau IV). Il est également clair que les rayons de VAN DER WAALS (6) des substituants ne suffisent pas à expliquer les résultats, car la proportion d'alcool axial devrait croître dans l'ordre $H < F < CN < Cl < CH_3$, alors que l'ordre observé est $H < F < Cl < CN < CH_3$.

Par contre, en ne considérant que les seuls substituants électro-négatifs, l'ordre $F < Cl < CN$ est celui des moments dipolaires dans CH_3X (26). L'effet de dipôle doit donc être important, ce qui est en accord avec les résultats de COMBE et HENBEST (27) sur la réduction de la chloro-4 cyclohexanone. Toutefois l'explication de COMBE et HENBEST (27), pour la chloro-4 cyclohexanone, mène à un résultat incompréhensible pour les cétones du tableau IV. COMBE et HENBEST (27) suggèrent en effet que l'état de transition de la réduction ressemble au produit, et que la charge négative sur l'oxygène est mieux stabilisée par l'extrémité positive du dipôle CCl dans **24** que dans **23**, ce qui expliquerait la prépondérance de l'alcool de **24**.



L'application de ces considérations aux cétones du tableau IV conduit à écrire les états de transition **25** et **26**. Il est clair que la répulsion des dipôles $C=O$ et $C-X$ est plus forte dans **26** que dans **25**. L'alcool équatorial devrait donc prédominer plus nettement encore dans les cétones substituées ($X = F, Cl, CN$; nos 2, 3, 4 et 7, 8 du tableau IV) que dans les cétones non substituées ($X = H$; no 1 et 6 du tableau IV). L'expérience prouve qu'il n'en est rien; l'alcool axial prédomine, sauf dans le cas du fluor (nos 2 et 7), où les proportions des deux épimères sont à peu près équivalentes, mais en tout cas très différentes des proportions obtenues à partir des cétones non substituées.

Il semble donc que les états de transition tétraédriques **23** et **24** utilisés par COMBE et HENBEST (27) pour expliquer leurs résultats ne puissent être retenus. Par ailleurs l'importance de la catalyse électrophile dans les réductions par le borohydure en milieu alcoolique a été mise en évidence notamment par LANSBURY et MAC LEAY (28);

(*) La valeur A d'un substituant X est l'enthalpie libre $-\Delta G^\circ$ de l'équilibre $R-X$ (à X axial) $\rightleftharpoons R-X$ (à X équatorial), R étant le radical cyclohexyle. C'est une sorte de mesure de l'encombrement stérique provoqué pour le groupe X (25).

cela est en accord avec la suggestion de WHEELER et WHEELER (29) que l'état de transition ressemble au *substrat* et non au *produit* (*).

Il convient donc d'envisager les états de transition **27** et **28**: il est clair que X gêne l'attaque axiale (dans **27**) et non l'attaque équatoriale (dans **28**): ce peut être par effet de volume de VAN DER WAALS de X (cas de CH_3) (24) ou par effet électrostatique sur BH_4^- (cas de F et CN). Dans le cas du chlore, les deux types d'effet jouent simultanément.

On peut donc, comme l'ont indiqué RICHER (30) et CABARET, CHAUVIÈRE et WELVART (44) n'envisager dans la réduction des cétones pour les hydrures mixtes, que les effets stériques, à condition d'inclure dans ces effets, les effets stériques apparents dus aux interactions électrostatiques. On notera avec intérêt que des conclusions analogues ont été atteintes pour les additions électrophiles sur les oléfines (14) et les énols (2, 3). Quant à la chloro-4 cyclohexanone (27), sa mobilité conformationnelle ne permet pas d'avancer d'explication raisonnable, en l'absence de modèles adéquats.

Ce travail a été rendu possible grâce à des allocations du CNRS à deux d'entre nous (J. C. J. et R. J.).

Les auteurs tiennent à remercier M. Z. WELVART (Thiais) pour des discussions très fructueuses sur la réduction des cétones, M. J. A. MARTIN (Orsay) pour les spectres de RMN du fluor, et M^{lles} A. M. HENRY et M. MUNIER (Strasbourg) pour les spectres de RMN du proton et les courbes de dichroïsme circulaire.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

La présentation des résultats spectroscopiques et le protocole usuel d'isolement sont décrits en détail dans les références (35 et 36). Sauf mention contraire, les points de fusion sont pris sur platine chauffante, sous microscope. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

Addition de HF sur le cholestérol.

Hydroxy-3 β fluoro-5 β cholestane **3 a**.

Une solution de chlorure de méthylène (200 ml), maintenue dans le mélange carboglace-acétone (environ $-60^\circ C$), est saturée par passage d'un courant d'acide fluorhydrique anhydre. Lorsqu'une couche d'acide liquide (environ 30 ml) surnage, on ajoute, en 5 mn, une suspension de cholestérol **1 a** (20 g) dans le chlorure de méthylène (200 ml). La réaction est terminée après 45 à 60 mn (contrôle par chromatoplaques). On verse alors avec précaution dans une grande quantité d'eau saturée de bicarbonate de sodium. Après neutralisation complète, on extrait à l'éther de la manière habituelle.

On effectue deux autres expériences semblables sur les mêmes quantités de réactifs. On chromatographie le produit brut total, obtenu dans les trois expériences (70 g), sur une longue colonne, (1,60 m) remplie de gel de silice (1 kg).

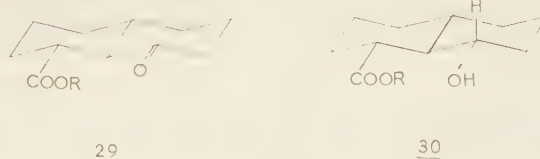
— le mélange éther de pétrole-éther (95/5) élue:

a) un mélange de produits non hydroxylés (7 g) qui n'ont pas été autrement caractérisés.

— le mélange éther de pétrole-éther (8/2) élue successivement:

b) l'alcool **3 a** (8 g);

(*) La suggestion de WHEELER et WHEELER (29) provient entre autres de la réduction de **29** en **30**: les arguments expérimentaux sont très analogues à ceux qui ont été mentionnés plus haut, bien que dans ce cas ce soit l'épimère équatorial qui soit formé exclusivement.



c) un mélange huileux (20 g) constitué de quatre alcools différents, qui peuvent être séparés par une nouvelle chromatographie et dont les structures n'ont pas été élucidées.

— le mélange éther de pétrole-éther (75/25) élue ensuite :

d) le cholestérol **1 a** (3,5 g) n'ayant pas réagi. Il est caractérisé par son point de fusion de mélange, $F = 140^\circ$;

e) l'hydroxy-3 β fluoro-5 α cholestane **2 a** (31,5 g), caractérisé par son point de fusion ($F = 137^\circ$) et son point de fusion de mélange ($F = 137^\circ$).

L'hydroxy-3 β fluoro-5 β cholestane **3 a** est recristallisé du mélange éther-méthanol.

$F = 119-121^\circ$; $[\alpha]_D = + 31^\circ$ ($c = 0,4$).

Analyse $C_{27}H_{47}OF$: Calc. %: C 79,80 H 11,57
Tr. : 79,50 11,74.

Acétate **3 b**.

Il est préparé en traitant **3 a** par l'anhydride acétique et la pyridine (48 h à température ordinaire).

$F = 82-83^\circ$; $[\alpha]_D = + 26^\circ$ ($c = 0,36$).

Analyse $C_{29}H_{49}O_2F$: Calc. %: C 77,69 H 10,93
Tr. : 77,66 10,81.

Fluoro-5 β cholestanone-**3 4**.

L'alcool **3 a** est oxydé par la méthode de JONES (37). Après extraction à l'éther de la manière habituelle, on recristallise dans le mélange éther-méthanol, en évitant un chauffage trop prolongé.

$F = 95^\circ$; $[\alpha]_D = + 53^\circ$ ($c = 0,32$).

Analyse $C_{25}H_{45}OF$: Calc. %: C 80,13 H 11,21
Tr. : 80,32 11,16.

UV (cyclohexane): $\lambda_{\max} = 284$ m μ ($\epsilon = 11,5$).

IR: (CCl_4) : 1 726 cm^{-1} .

Dichroïsme circulaire:

Dans le dioxanne ($c = 0,15$): 0.

Dans l'hexane, le méthanol, le chloroforme et le cyclohexane, la cétone **4** présente également un dichroïsme nul.

Une solution de la cétone **4** (45 mg) dans le méthanol (20 ml) additionné d'acétate de sodium (45 mg) est chauffée à reflux, sous azote durant 1 h. Après refroidissement, on extrait de la manière habituelle et on obtient après 2 recristallisations la cholestène-4 one-**3 5**, caractérisée par son point de fusion ($F = 79^\circ$), son point de fusion de mélange ($F = 75-76^\circ$) et ses spectres IR et UV.

Hydroxy-3 α fluoro-5 β cholestane **7 a**.

A une solution de la cétone **4** (700 mg) dans l'éther anhydre (30 ml), on ajoute une suspension d'acide borique (2 g) dans l'éther anhydre (150 ml). On ajoute ensuite du borohydrure de lithium pulvérisé (600 mg).

On agite 1/2 h à température ordinaire, puis on extrait de la manière habituelle. Il se forme 2 alcools que l'on sépare par chromatographie sur gel de silice.

Le mélange éther de pétrole-éther (85/15) élue successivement :

l'alcool **3 a** (320 mg);

l'alcool **7 a** (364 mg).

L'alcool **3 a** est caractérisé par son point de fusion ($F = 120^\circ$) son point de fusion de mélange ($F = 120^\circ$) et par son acétate **3 b** ($F = 82^\circ$).

L'alcool **7 a** est recristallisé dans le méthanol

$F = 134-139^\circ$; $[\alpha]_D = + 44^\circ$ ($c = 0,24$).

Analyse $C_{27}H_{47}OF$: Calc. %: C 79,76 H 11,57
Tr. : 79,79 11,79.

L'alcool **7 a** (50 mg) est oxydé par la méthode de JONES (37). On obtient après recristallisation la cétone **4** (35 mg), caractérisée par son point de fusion ($F = 92-94^\circ$), son point de fusion de mélange ($F = 96^\circ$) et son spectre IR.

Acétate **7 b**.

Il est préparé en traitant **7 a** par l'anhydride acétique dans la pyridine (1 nuit à température ordinaire).

C'est une huile qui n'a pu être cristallisée.
 $[\alpha]_D = 41^\circ$ ($c = 0,36$).

Analyse $C_{29}H_{49}O_2F$: Calc. %: C 77,69 H 10,81
Tr. : 77,32 11,08.

Addition de HF sur l'acétate de cholestéryle **1 b**.

L'addition de HF est effectuée, dans les conditions expérimentales décrites précédemment, sur l'acétate de cholestéryle **1 b** (3 g). Le produit brut de réaction est hydrolysé par une solution de potasse (2 g) dans l'éthanol (50 ml). On laisse 5 mn au bain-marie puis, après refroidissement, on extrait de la manière habituelle. La séparation est effectuée sur chromatoplaques préparatives développées 3 fois par le mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (18/82). On sépare, dans l'ordre des polarités croissantes :

— l'hydroxy-3 β fluoro-5 β cholestane **3 a** (45 mg) caractérisé par son point de fusion ($F = 120^\circ$) et son point de fusion de mélange ($F = 121^\circ$);

— des alcools (**1 g**) dont les structures n'ont pas été élucidées;

— le cholestérol **1 a** (760 mg), caractérisé par son point de fusion ($F = 148^\circ$) et son point de fusion de mélange ($F = 149^\circ$);

— l'hydroxy-3 β fluoro-5 α cholestane **2 a** (1,2 g), caractérisé par son point de fusion ($F = 137^\circ$) et son point de fusion de mélange ($F = 137^\circ$).

Hydroxy-3 α cholestène-**5 8 a**.

Préparé selon (38).

$F = 142^\circ$; $[\alpha]_D = - 44^\circ$ ($c = 0,7$).
[Litt. (38): $F = 140-143^\circ$].

Acétoxy-3 α cholestène-**5 8 b**.

L'acétylation pyridinique du précédent (1 nuit à température ordinaire) conduit à l'acétoxy-3 α cholestène-**5**;

$F = 85-86^\circ$; $[\alpha]_D = - 13^\circ$ ($c = 0,32$).
[Litt. (39): $F = 84-86^\circ$].

Addition de HF sur l'hydroxy-3 α cholestène-**5 8 a**.

Les conditions opératoires sont identiques à celles de l'addition HF sur le cholestérol **1 a**.

L'addition est effectuée sur l'hydroxy-3 α cholestène-**5 8 a** (3 g). Le mélange réactionnel est séparé par chromatographie sur gel de silice (300 g).

— Le mélange éther de pétrole-éther (85/15) élue l'hydroxy-3 α fluoro-5 α cholestane **9 a** (2,15 g), caractérisé par son point de fusion ($F = 121^\circ$) et son point de fusion de mélange ($F = 120-121^\circ$).

— Le mélange éther de pétrole-éther (83/17) élue un mélange (160 mg) séparé par chromatoplaques préparatives développées 5 fois par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15). Il est constitué, dans l'ordre des polarités croissantes par :

a) l'hydroxy-3 α fluoro-5 α cholestane **9 a** (50 mg), caractérisé par son spectre IR;

b) l'hydroxy-3 α cholestène-**5 8 a** (40 mg) n'ayant pas réagi, caractérisé par son spectre IR;

c) l'hydroxy-3 α fluoro-5 β cholestane **7 a** (45 mg), caractérisé par son spectre IR et son spectre de RMN.

— Le mélange éther de pétrole-éther (75/25) élue enfin une fraction (500 mg) composée d au moins 3 alcools dont les structures n'ont pas été élucidées.

Addition de HF sur l'acétoxy-3 α cholestène-**5 8 b**.

Dans les mêmes conditions opératoires que précédemment on effectue l'addition sur l'acétoxy-3 α cholestène-**5 8 b** (400 mg). Le mélange réactionnel est séparé par chromatographie sur couche mince, la plaque étant révélée au chlorhydrate de berbérine dissous dans l'éthanol. On sépare dans l'ordre des polarités croissantes :

a) Un mélange (150 mg) qui est hydrolysé par la soude éthanolique à 20 % (10 ml). Les alcools obtenus sont séparés par chromatoplaque préparative développée 4 fois par le mélange acétate

d'éthyle-cyclohexane (15/85). Dans l'ordre des polarités croissantes, on isole :

— l'hydroxy-3 α cholestène-5 **8 a** (75 mg) caractérisé par son point de fusion ($F = 85^\circ$) et son point de fusion de mélange ($F = 85^\circ$);

— l'hydroxy-3 α fluoro-5 β cholestane **7 a** (20 mg) caractérisé par son point de fusion ($F = 132^\circ$), son point de fusion de mélange ($F = 134^\circ$) et son spectre IR;

— enfin deux alcools (30 mg) dont les structures n'ont pas été élucidées.

b) L'acétoxy-3 α fluoro-5 α cholestane **9 b** (140 mg) qui, hydrolysé par la soude éthanolique à 20 % (10 ml), fournit l'hydroxy-3 α fluoro-5 α cholestane **9 a** caractérisé par son point de fusion ($F = 116^\circ$) et son point de fusion de mélange ($F = 117^\circ$).

c) Un acétate huileux (80 mg) qui n'a pas été autrement caractérisé.

Produits deutériés.

Acétoxy-3 β cholestanone-6 **10**.

Elle est préparée suivant la méthode de GARDI et PEDRALI (40) : le traitement, à froid, de l'acétate de cholestéryle dans l'éther par l'acide nitrique fumant conduit au nitro-6 acétoxy-3 β cholestène-5 (Rdt = 80 %), $F = 104^\circ$.

[Litt. (41) : $F = 103-104^\circ$.]

La réduction de ce dernier par le zinc dans l'acide acétique fournit l'acétoxy-3 β cholestanone-6 **10** (Rdt = 75 %).

$F = 126^\circ$.

[Litt. (39) : $F = 126-127^\circ$.]

Deutério-6 α cholestane diol-3 β , 6 β **11 a**.

A une solution de l'acétoxy-3 β cholestanone-6 (3 g) dans l'éther anhydre (100 ml), on ajoute, goutte à goutte, une solution d'aluminodéutériure de lithium dans l'éther.

Après 2 h de réaction à température ordinaire, on isole de la manière habituelle le deutério-6 α cholestane diol-3 β , 6 β **11 a** (2,5 g), recristallisé dans le méthanol.

$F = 190^\circ$; $[\alpha]_D = +13^\circ$ ($c = 0,4$).

[Litt. (39) : $F = 189-190^\circ$; $[\alpha]_D = +13^\circ$.]

Acétoxy-3 β deutério-6 α cholestanol-6 β **11 b**.

Il est obtenu par acétylation ménagée du deutério-6 α cholestane diol-3 β , 6 β **11 a**, suivant la méthode de REICH (42).

Il est recristallisé dans l'éthanol.

$F = 143^\circ$; $[\alpha]_D = -6^\circ$ ($c = 1,3$).

[Litt. (39) : $F = 141-142^\circ$; $[\alpha]_D = -6^\circ$.]

Hydroxy-3 β deutério-6 cholestène-5 **12 a**.

A une solution d'acétoxy-3 β deutério-6 α cholestanol-6 β **11 b** (2 g) dans la pyridine (10 ml), on ajoute, goutte à goutte, de l'oxychlorure de phosphore (5 g).

Après repos d'une nuit à température ordinaire, on extrait de la manière habituelle. Le produit brut (1,9 g), dissous dans le benzène (20 ml) est traité par une solution de potasse (5 g) dans l'éthanol (50 ml). Après 2 h à température ordinaire, on isole de la manière habituelle et on recristallise dans l'éthanol l'hydroxy-3 β deutério-6 cholestène-5 **12 a** (Rdt = 70 %).

$F = 148^\circ$; $[\alpha]_D = -39^\circ$ ($c = 1$).

Addition de HF sur le cholestérol deutérié en C-6.

Elle se fait dans les conditions décrites précédemment. On sépare comme précédemment l'hydroxy-3 β fluoro-5 α deutério-6 β cholestane **13 a** ($F = 138^\circ$) et l'hydroxy-3 β fluoro-5 β deutério-6 cholestane ($F = 120^\circ$) **16**.

Deutério-6 β cholestène-4 one-3 **15**.

L'oxydation chromique de l'alcool **13 a** est effectuée dans les conditions décrites dans la référence 3. On recristallise dans le méthanol, la fluoro-5 α deutério-6 β cholestanone-3 **14**.

$F = 150^\circ$.

[Litt. (2) : $F = 152^\circ$.]

Une solution de la cétone **42** (500 mg) dans le méthanol (150 ml) additionné d'acétate de sodium (500 mg) est chauffée à reflux

sous azote, durant 1 h. Après refroidissement on recristallise dans l'éthanol la deutério-6 β cholestène-4 one-3 **15** (320 mg).

$F = 80^\circ$.

Deutério-6 cholestène-4 one-3 **18**.

L'oxydation de l'alcool **16** par la méthode de JONES (37) conduit à la fluoro-5 β deutério-6 cholestanone-3 **17**.

$F = 95^\circ$.

Une solution de cette cétone (300 mg) dans le méthanol (100 ml) additionné d'acétate de sodium (300 mg) est chauffée à reflux, sous azote, durant 1 h. Après refroidissement, on extrait de la manière habituelle et on recristallise la deutério-6 cholestène-4 one-3 **18** caractérisée par son point de fusion ($F = 80^\circ$) et son spectre IR.

Acétoxy-3 β fluoro-5 α deutério-6 β cholestane **13 b**.

L'addition de HF sur l'acétoxy-3 β deutério-6 cholestène-5 **12 b** se fait comme précédemment. On sépare par chromatoplaque préparative l'acétoxy-3 β fluoro-5 α deutério-6 β cholestane **13 b**, recristallisé dans le méthanol.

$F = 114^\circ$.

[Litt. (3) : $F = 115-116^\circ$.]

Hydroxy-3 β fluoro-5 α deutério-6 β cholestane **13 a**.

L'acétate **13 b** est hydrolysé [comme décrit antérieurement (2)]. Après extraction de la manière habituelle, on recristallise l'hydroxy-3 β fluoro-5 α deutério-6 β cholestane **13 a**.

$F = 138^\circ$.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1642.
- (2) R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1884.
- (3) C. S. BARNES et C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 1962.
- (4) W. MOFFITT, R. B. WOODWARD, A. MOSCOWITZ, W. KLYNE et C. DJERASSI, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 4013.
- (5) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1538.
- (6) L. PAULING, *The Nature of the Chemical Bond*, 3^e éd., Cornell University Press, Ithaca, New York, 1960, p. 260.
- (7) L. PAULING, Réf. 6, p. 229.
- (8) Y. H. PAO et D. P. SANTRY, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 4157.
- (9) F. A. BOVEY, E. W. ANDERSON, F. P. HOOD et R. L. KORNGAY, *J. chem. Phys.*, 1964, **40**, 3099.
- (10) D. H. R. BARTON et E. MILLER, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 370.
- (11) D. J. COLLINS, J. J. HOBBS et S. STERNHELL, *Tetrahedron Letters*, 1963, p. 197; *Austral. J. Chem.*, 1963, **16**, 1030.
- (12) T. A. WITTSTUCK, S. K. MALHOTRA et H. J. RINGOLD, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 1699.
- (13) H. B. HENBEST et R. A. L. WILSON, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1958.
- (14) H. B. HENBEST, *Proc. chem. Soc.*, 1963, p. 159.
- (15) M. J. COPPEN, M. P. HARTSHORN et D. N. KIRK, *J. chem. Soc.*, 1966, p. 576.
- (16) J. C. JACQUESY, J. LEVISALLES et J. WAGNON, en préparation.
- (17) J. V. SMIRNOV-ZAMKOV et G. A. PISKOVITINA, *Ukr. khim. Zh.*, 1962, **28**, 531.
- (18) R. C. FAHEY et R. A. SMITH, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 5035.
- (19) G. S. HAMMOND et T. D. NEVITT, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 4121.
- (20) G. S. HAMMOND et C. H. COLLINS, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 4323.
- (21) M. J. S. DEWAR et R. C. FAHEY, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2248.
- (22) M. J. S. DEWAR et R. C. FAHEY, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2245.
- (23) M. J. S. DEWAR et R. C. FAHEY, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 3645.
- (24) W. G. DAUBEN, E. J. BLANZ, J. JIU et R. A. MICHIELI, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 3752.
- (25) E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL et G. A. MORRISON, *Conformational Analysis*, Interscience Publishers, New York, N.Y., 1965, p. 436 et seq.

- (26) C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 1953, p. 103.
- (27) M. G. COMBE et H. B. HENBEST, *Tetrahedron Letters*, 1961, p. 404.
- (28) P. T. LANSBURY et R. E. MACLEAY, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 831.
- (29) D. M. S. WHEELER et M. M. WHEELER, *J. org. Chem.*, 1962, **27**, 3796.
- (30) J. C. RICHER, *J. org. Chem.*, 1965, **30**, 324.
- (31) W. G. DAUBEN, R. A. MICHELI et J. F. EASTHAM, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 3852.
- (32) C. W. SHOPPEE et G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.*, 1950, p. 687.
- (33) R. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 396.
- (34) R. J. C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALELS, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1545.
- (35) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1866.
- (36) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
- (37) A. BOWERS, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES et A. J. LE-MIN, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 2548.
- (38) J. BARNETT, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES et K. J. VERILL, *J. chem. Soc.*, 1940, p. 1390.
- (39) P. A. PLATTNER et W. LANG, *Helv. chim. Acta*, 1944, **27**, 1872.
- (40) R. GARDI et C. PEDRALI, *Gazz. chim. ital.*, 1961, **91**, 1420.
- (41) C. E. ANAGNOSTOPOULOS et L. F. FIESER, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 532.
- (42) H. REICH et A. LARDON, *Helv. chim. Acta*, 1946, **29**, 671.
- (43) K. FUKUI, *Bull. chem. Soc. Jap.*, 1966, **39**, 498.
- (44) D. CABARET, G. CHAUVIÈRE et Z. WELVART, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 4109.

